DOSYA ADI: APROS-ÜREME-V2.1

SÜRÜM: 2.1 (Güncellenmiş Hukuki Beyan ve Yayın Tarihi)
YAYIN TARİHİ: 21 Haziran 2026
ÖNCEKİ SÜRÜM YAYIN TARİHİ: 13 Mayıs 2026 (V2.0, ilk kamuya açıklama)
YAYINLAYAN: Muzaffer Enes Yünlü
LİSANS: CC BY-NC-SA 4.0

YASAL UYARI: Bu doküman, ilk yayın tarihi olan 13 Mayıs 2026 itibarıyla ve bu güncellenmiş sürümün yayın tarihi olan 21 Haziran 2026 itibarıyla kamuya açık, yazılı, tarih damgalı bir teknik dokümandır. Patent hukuku (TPMK 6769 sayılı SMK m.83, Avrupa Patent Sözleşmesi m.54, ABD 35 U.S.C. §102) uyarınca ön bulgu (prior art) teşkil eder. Bu dokümanda tanımlanan her bir teknik özellik, bağımsız olarak ve kombinasyon halinde prior art niteliği taşır. V2.1, V2.0'ın içeriğini aynen korur; yalnızca yayın/güncelleme tarihini ve Bölüm VII'deki hukuki beyanı güçlendirir.

I. TANIM VE KAPSAM

Bu doküman, kadınlarda over (yumurtalık) yaşlanmasını yavaşlatarak doğurganlık süresini uzatan (menopozu geciktiren) ve over rezervini koruyan tüm alternatif teknik yaklaşımları tanımlar.

Hedef: Over rezervini korumak, folikül atrezisini azaltmak, menopozu 5-15 yıl geciktirmek.

Kapsanan 6 ana kategori:

1. mTOR İnhibitörleri (Rapamycin ve türevleri)

2. Epigenetik Reset (APROS F2 entegrasyonu) – Overa özgü OSKM uygulaması

3. Kök Hücre Tedavileri (mezenkimal kök hücre, over kök hücresi aktivasyonu)

4. Anti-Aging Ajanlar (Metformin, NAD+ öncülleri, mitofaji aktivatörleri)

5. Gen Düzenleme (CRISPR ile over yaşlanması genlerinin susturulması/aktivasyonu)

6. Nanopartikül Bazlı Over Hedefleme (APROS-NANO entegrasyonu)

Kapsam dışı (prior art iddiası yok): Kriyoprezervasyon ve ototransplantasyon (zaten kamu malı klinik uygulama), hormonal döngü modülasyonu (COC, Depo-Provera) (zaten kamu malı ve off-label kullanım).

Bu dokümanda tanımlanmayan hiçbir şey için prior art iddiasında bulunulmaz.

II. SOMUT YÖNTEMLER (6 KATEGORİ, 18 SOMUT ÖRNEK)

Kategori 1: mTOR İnhibitörleri

Örnek 1.1 – Rapamycin (Düşük Doz, Aralıklı)

Bileşen	Somut Değer
Ajan	Rapamycin (sirolimus)
Doz	5 mg / hafta (tek doz) veya 1 mg / gün (3 gün, 4 gün ara)
Uygulama	Oral
Süre	12 ay, sonra 1 ay ara, döngü tekrarı
Hedef	mTOR yolağını inhibe ederek over rezervini koruma, folikül atrezisini azaltma
Referans	Columbia VIBRANT çalışması (NCT05875611), Dou et al., 2024 (fare)

Örnek 1.2 – Everolimus (Rapalog türevi)

Bileşen	Somut Değer
Ajan	Everolimus
Doz	2.5 mg / gün (7 gün, 21 gün ara) veya 5 mg / hafta
Uygulama	Oral

Kategori 2: Epigenetik Reset – Overa Özgü OSKM (APROS F2 Entegrasyonu)

Örnek 2.1 – OSKM modRNA ile Over Epigenetik Gençleştirme (APROS F2)

Bileşen	Somut Değer
Faktörler	OSKM (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) modRNA
Doz	0.5 mg/kg (toplam, eşit oranlarda)
Taşıyıcı	LNP (DSPC:%25, Kolesterol:%40, DOPE:%25, PEG:%10)
Hedefleme	anti-FSHR (over folikül hücresi) + anti-AMHR2
Uygulama	Intraovaryan enjeksiyon veya over arterine infüzyon
Sıklık	1 kez / 6 ay (veya Φ_trigger > Γ koşulunda)
Süre	48-72 saat ekspresyon (modRNA, genomik entegrasyon yok)
Güvenlik	Kill-switch entegre (Bölüm VI)

Nasıl çalışır? OSKM faktörleri, over hücrelerindeki yaşlanma epigenetik imzasını (DNA metilasyonu, histon modifikasyonları) geri sarar. Over hücreleri gençleşir, folikül rezervi korunur, oosit kalitesi artar.

Örnek 2.2 – OSK (c-Myc'siz, daha güvenli) Alternatif

Bileşen	Somut Değer
Faktörler	OSK (Oct4, Sox2, Klf4) modRNA (c-Myc yok)
Doz	0.5 mg/kg
Taşıyıcı	LNP (anti-FSHR hedefli)
Uygulama	Intraovaryan enjeksiyon

Örnek 2.3 – Dinamik Eşik Tetiklemeli OSKM (APROS F0+F2 entegrasyonu)

$\Phi_trigger = \Sigma\ w_n \cdot \sigma((B_n - \theta_n)/\alpha_n) \cdot (1 + \beta_n \cdot (dB_n/dt)/(dB_n/dt)_max)$
Tetikleme: IF ($\Phi > \Gamma$) AND ($min_n((dB_n/dt)/a_n) > -\Delta$) THEN başlat (OSKM uygulaması)

Parametre	Biyobelirteç (B_n)	θ_n (örnek)

n=1	AMH (Anti-Müllerian Hormon)	< 1.0 ng/mL
n=2	FSH	10 IU/L
n=3	Antral folikül sayısı (AFC)	< 5
n=4	p16 (senesans)	F0'da belirlenir (ortalama + 2SD)
n=5	FOXO3a ekspresyonu	F0'da belirlenir
n=6	SIRT1 aktivitesi	F0'da belirlenir

w_n başlangıç = 1/6, η = 0.1 ile öğrenir. Γ = 0.6, Δ = 0.1.

Kategori 3: Kök Hücre Tedavileri

Örnek 3.1 – Mezenkimal Kök Hücre (MSC) Enjeksiyonu

Bileşen	Somut Değer
Hücre kaynağı	Kemik iliği veya yağ dokusu (otolog) veya göbek kordonu (allojenik)
Hücre sayısı	10-50 milyon MSC
Uygulama	Over arterine veya intraovaryan enjeksiyon
Doz sıklığı	1 kez (veya 6 ayda 1, 2 döngü)
Etki	Parakrin etki ile over mikroçevresini gençleştirme, inflamasyonu azaltma
Referans	Wang et al., Cell Discovery 2024 (maymun)

Örnek 3.2 – Yumurtalık Kök Hücresi (OSC) Aktivasyonu ve Ototransplantasyon

Bileşen	Somut Değer
Yöntem	In vitro aktivasyon (IVA): over dokusu alınır, hipoksi + bFGF + PI3K aktivatörü ile kültür, geri nakil
Uygulama	Laparoskopik
Referans	Kawamura et al., PNAS 2013

Kategori 4: Anti-Aging Ajanlar

Örnek 4.1 – Metformin

Bileşen	Somut Değer
Doz	500-1000 mg / gün
Uygulama	Oral
Etki	AMPK aktivasyonu, mTOR inhibisyonu, over yaşlanmasını yavaşlatır
Referans	Hattori et al., 2024 (klinik çalışma)

Örnek 4.2 – NAD+ Öncülleri (Nikotinamid Ribozit / NMN)

Bileşen	Somut Değer
Ajan	Nikotinamid Ribozit (NR) veya Nikotinamid Mononükleotid (NMN)
Doz	300-500 mg / gün
Uygulama	Oral
Etki	NAD+ artışı, mitokondriyal fonksiyon iyileşmesi, DNA onarımı

Örnek 4.3 – Urolithin A

Bileşen	Somut Değer
Doz	500 mg / gün

Uygulama	Oral
Etki	Mitofaji (hasarlı mitokondrilerin temizlenmesi), mitokondriyal sağlık

Kategori 5: Gen Düzenleme

Örnek 5.1 – CRISPR-Cas9 ile Senesans Genlerinin Susturulması

Bileşen	Somut Değer
Hedef gen	p16 (CDKN2A) – ekson 1
gRNA dizisi	5'-GCAGCCCCACTCGTGGCAAG-3' (insan p16, ekson 1, doğrulanmış)
Cas proteini	SpCas9
Taşıyıcı	LNP veya AAV9 (anti-FSHR hedefli)
Uygulama	Intraovaryan enjeksiyon
Alternatif hedefler	p21 (CDKN1A), PTEN (over rezervini tüketen gen)

Örnek 5.2 – CRISPRa (Aktivasyon) ile Koruyucu Genlerin Aktivasyonu

Bileşen	Somut Değer
Hedef gen	SIRT1, FOXO3a, veya AMPK (promoter bölgesi)
gRNA dizisi (FOXO3a)	5'-TGAGGGAGGGTCGGGAGGCG-3' (promoter)
dCas9	dCas9-VPR (VP64-p65-Rta)
Taşıyıcı	LNP (anti-FSHR hedefli)

Kategori 6: Nanopartikül Bazlı Over Hedefleme (APROS-NANO Entegrasyonu)

Örnek 6.1 – 7 katmanlı over-hedefli nanopartikül

Katman	İçerik
1. Çekirdek	PLGA (130 nm) + kargo (örneğin Rapamycin + OSKM modRNA)
2. Mantık	AND: (AMH < 1.0 ng/mL) AND (FSH > 10 IU/L)
3. Hedefleme	anti-FSHR (over folikül hücresi) + anti-AMHR2
4. Negatif seleksiyon	miR-122 (karaciğer dışı) + anti-CD47 (fagositozu engelleme)
5. Sensör	p16 > θ_n (F0'da belirlenir), ROS > 2x bazal seviye
6. Kill-switch	Zaman > 336h (degron) VEYA yanlış doku miRNA'sı (miR-122)
7. Kaplama	PEG-2000

Boyut: 80-150 nm

Örnek 6.2 – Lipozomal mTOR inhibitörü (Rapamycin-LNP)

Bileşen	Somut Değer
Lipozom	DOTAP/DOPE/kolesterol (1:1:1 molar)
Kargo	Rapamycin (5 mg/kg)
Hedefleme	anti-FSHR (over)
Boyut	80 ± 20 nm

Örnek 6.3 – Lipid Nanopartikül ile OSKM modRNA (APROS F2'nin taşıyıcısı)

Bileşen	Somut Değer
Formülasyon	DSPC:%25, Kolesterol:%40, DOPE:%25, PEG:%10

Kargo	OSKM modRNA (eşit oranlarda, toplam 0.5 mg/kg)
Hedefleme	anti-FSHR + anti-AMHR2 konjuge
Boyut	80 ± 20 nm (DLS), PDI < 0.2

III. FONKSİYONEL EŞDEĞERLİK VE KAPSAM

Bu dokümanda tanımlanan her bir ajan/mekanizma (Rapamycin, OSKM, MSC, Metformin, NR/Urolithin A, CRISPR gRNA, nanopartikül katmanları), aynı hedefe (over yaşlanması) yönelik, aynı biyolojik etkiyi (over rezervi korunması, menopoz gecikmesi, oosit kalitesi artışı) üreten tüm fonksiyonel olarak eşdeğer varyasyonları kapsar.

Bu kapsam şunları içerir:

1. Aynı sınıftaki tüm mTOR inhibitörleri (Rapamycin, Everolimus, Temsirolimus, Ridaforolimus)

2. Tüm Yamanaka faktör kombinasyonları (OSKM, OSK, OKM, SKM, 4'ten az faktör, süre ve doz varyasyonları)

3. Aynı sınıftaki tüm biguanidler (Metformin, Fenformin, Buformin)

4. Aynı sınıftaki tüm NAD+ öncülleri (NR, NMN, NAM)

5. Aynı sınıftaki tüm mitofaji aktivatörleri (Urolithin A, Spermidin, Resveratrol)

6. Aynı gen bölgesini hedefleyen farklı gRNA dizileri (%80-100 homoloji)

7. Dozların ±20% içinde değiştirilmesi

8. Uygulama yolunun değiştirilmesi (oral, IV, IM, SC, intraovaryan, over arteri)

9. Taşıyıcının değiştirilmesi (LNP, PLGA, lipozom, polimerik, viral vektör)

IV. KOMBİNATORYAL MATRİS

Parametre	Seçenekler
Mekanizma	6 kategori (mTOR inhibisyonu, epigenetik reset, kök hücre, anti-aging, gen düzenleme, nanopartikül)
Ajan sınıfı	mTOR inhibitörü, Yamanaka faktörleri (OSKM, OSK, varyasyonlar), biguanid, NAD+ öncülü, mitofaji aktivatörü
Doz aralığı	0.1-50 mg/kg (ajan bazlı), ±20%
Sıklık	Günlük, haftalık, 6 ayda 1, tek seferlik
Hedefleme ligandı	anti-FSHR, anti-AMHR2, anti-inhibin, anti-kit ligand
Sensör	AMH, FSH, AFC, p16, FOXO3a, SIRT1, ROS
Kill-switch	Degron (>24-336h), miRNA (miR-122, miR-124, miR-1), CRISPRi, hücre içi sensör
Uygulama yolu	Oral, IV, IM, SC, intraovaryan, over arter infüzyonu

Toplam kombinasyon sayısı (aşikâr varyasyon ile birlikte): ≈ 25.000 konfigürasyon

Bu konfigürasyonların tamamı prior art kapsamındadır.

V. ZAMAN ÇİZELGESİ (APROS F0-F3 Overa Uyarlanmış)

Faz	Zaman	Müdahale
F0 (Tanı)	1-7 gün	AMH, FSH, AFC ölçümü, p16/FOXO3a/SIRT1 genetik testi, θ_n belirlenmesi
F1 (Erken Müdahale)	1-10 yıl (25-40 yaş)	Rapamycin (düşük doz, aralıklı) veya Metformin veya COC (kesintisiz) veya MSC en
F2 (Epigenetik Reset)	6 ayda 1	Φ_trigger > Γ koşulunda OSKM modRNA (LNP, intraovaryan), Kill-switch aktif
F3 (İdame ve İzlem)	40-60 yaş	AMH takibi (6 ayda bir), eşik (AMH < 1.0) tetikleyince F2 tekrarı veya doz artışı

Her faz arasında 7 gün washout zorunludur. Döngü sayısı: 1-3 kez. w_n ağırlıkları η = 0.1 ile öğrenir.

VI. KILL-SWITCH (4 KATMAN, APROS-V9.5'ten DEVRALINMIŞ)

#	Mekanizma	Tetikleyici	Somut Referans
1	Degron (FKBP12-F36V)	Zaman > 336 saat (veya 24-336 ayarlanabilir)	Nabet et al., Nat Chem Biol 2018
2	Dokuya özgü miRNA	Yanlış doku (miR-122 karaciğer, miR-1 kas, miR-124 beyin)	24 Base
3	CRISPRi (dCAS9-KRAB)	İstenmeyen ekspresyon (örneğin over dışında OSKM)	Gilbert et al., Cell 2013
4	Hücre içi sensör	p53 > λ1, ROS > λ2, ATP < λ3 (overa özgü eşikler)	Bu doküman Bölüm II, Örnek 2.3

Koşul: Tetikleyicilerden herhangi biri TRUE ise → devre durur, apoptoz başlar (veya over hücreleri korunur, sadece müdahale durur).

VII. HUKUKİ BEYAN

7.1. Prior Art Statüsü ve Yayın Zinciri

Bu dokümanın ilk sürümü (V2.0) 13 Mayıs 2026 tarihinde Zenodo ve OSF üzerinden, kalıcı dijital nesne tanımlayıcısı (DOI) ve zaman damgası ile kamuya açıklanmıştır. Bu sürüm (V2.1), 21 Haziran 2026 tarihinde yayınlanmış olup V2.0'ın tüm teknik içeriğini (Bölüm I-VI, 18 somut örnek ve kombinatoryal matris) aynen ve değişmeden korur; yalnızca hukuki beyan bölümünü açıklığa kavuşturur. Dolayısıyla V2.0'ın yayın tarihi olan 13 Mayıs 2026, Bölüm II'deki 18 somut örnek ve Bölüm III-IV'teki tüm aşikâr/fonksiyonel eşdeğer varyasyonlar bakımından geçerli prior art tarihi olmaya devam eder. V2.1, bu tarihi geriye dönük olarak değiştirmez; yalnızca ek bir kamuya açıklama zaman damgası olarak hukuki kayda eklenir.

7.2. Yenilik (Novelty) ve Buluş Basamağına (Inventive Step) Etkisi

SMK m.83/2, EPC m.54(2) ve 35 U.S.C. §102(a)(1) uyarınca, bir patent başvurusunun başvuru/öncelik tarihinden önce kamuya herhangi bir şekilde açıklanmış (yazılı yayın, internet yayını dahil) her teknik bilgi, o başvurunun yenilik unsurunu ortadan kaldırır. Bu doküman:

(a) her bir ajanı, dozu, uygulama yolunu ve süresini somut sayısal değerlerle tanımladığından,

(b) hedef genleri ve doğrulanmış gRNA dizilerini verdiğinden,

(c) taşıyıcı/formülasyon oranlarını (molar yüzdeler, boyut, PDI) somut olarak verdiğinden,

(d) kombinatoryal matris yoluyla aşikâr varyasyonların kapsamını önceden tanımladığından,

bu doküman kapsamındaki herhangi bir kombinasyonu konu alan sonraki bir patent başvurusu, hem yenilik hem de buluş basamağı (35 U.S.C. §103 / EPC m.56) kriterlerini karşılayamaz; zira ilgili teknik unsur ya doğrudan açıklanmış ya da alanında uzman bir kişi (person having ordinary skill in the art) için aşikâr bir varyasyon olarak değerlendirilir.

7.3. Enablement (Uygulanabilirlik) – Hukuki Standart

Prior art belgesinin enablement standardını karşılaması için, ilgili teknik alanda ortalama bilgiye sahip bir uzmanın (PHOSITA), aşırı deneme (undue experimentation) yapmaksızın, belgede açıklanan bilgiyi kavramsal olarak anlayıp tekrar edebilmesi yeterlidir; belgenin bizzat bir uygulama kılavuzu veya klinik protokol niteliğinde olması hukuken gerekmez. Bu dokümanda:

• Ajan adı, doz aralığı, sıklığı ve uygulama yolu belirtilmiştir.

• Hedef genler (p16, FOXO3a, SIRT1, AMH, FSH) ve literatürde doğrulanmış örnek gRNA dizileri verilmiştir.

• OSKM modRNA protokolünün (CleanCap AG, N1-metil-pseudo-UTP, polyA120) APROS-V9.5'ten devralındığı açıkça belirtilmiştir.

• LNP formülasyon oranları (molar yüzdeler, boyut, PDI) somut olarak verilmiştir.

• Kill-switch mekanizmaları hakem denetimli literatür referanslarıyla desteklenmiştir.

• Zaman çizelgesi (F0-F3) ve dinamik eşik fonksiyonu (Φ_trigger) matematiksel olarak tanımlanmıştır.

Bu unsurların bütünü, dokümanın "alanında uzman bir kişinin teknik içeriği kavrayabileceği" şeklindeki hukuki enablement eşiğini karşılamasına hizmet eder. Bu doküman; bir klinik uygulama kılavuzu, tedavi protokolü veya hastalara yönelik bir tıbbi tavsiye değildir ve bu şekilde kullanılamaz, kullanılmamalıdır. Bölüm II'de açıklanan hiçbir yöntem, ilgili düzenleyici kurum (örn. T.C. Sağlık Bakanlığı, FDA, EMA) onayı ve etik kurul izni olmaksızın insanlarda uygulanamaz; bu doküman yalnızca patent hukuku bakımından kamuya açıklama (prior art) işlevi görür.

7.4. Sınırlama (Kapsam Dışı)

Aşağıdakiler bu dokümanda tanımlanmamıştır ve prior art iddiası bunları kapsamaz:

• Kriyoprezervasyon ve ototransplantasyon (zaten kamu malı klinik uygulama)

• Hormonal döngü modülasyonu (COC, Depo-Provera) (zaten kamu malı, off-label)

• İnfertilite tedavisi (IVF protokolleri)

• Testis veya başka bir dokunun yaşlanmasını yavaşlatma yöntemleri

7.5. Lisans – CC BY-NC-SA 4.0

Kamu hastaneleri, üniversiteler ve araştırma kurumları ticari olmayan amaçlarla kullanabilir, geliştirebilir ve aynı lisansla paylaşabilir. Ticari kullanım (ilaç şirketleri tarafından patentlenmesi veya satılması) yasaktır. Bu lisans şartı, dokümanın türev eserlerinin de aynı kamuya açık prior art statüsünü korumasını ve ticari tekelleştirmeye karşı ek bir sözleşmesel engel oluşturmasını amaçlar.

7.6. Kanıt Bütünlüğü ve Zaman Damgası Tavsiyesi

Yayınlayanın prior art iddiasını güçlendirmesi için önerilen ek adımlar: (i) dokümanın bu sürümünü değişmez bir zaman damgası hizmetine (Zenodo/OSF DOI, OpenTimestamps veya benzeri blockchain tabanlı zaman damgalama) yeniden yüklemek, (ii) belgenin SHA-256 özetini (hash) ayrı ve bağımsız olarak kayıt altına almak, (iii) varsa ilgili bilimsel/teknik topluluklarda (preprint sunucuları, forumlar) ayrıca paylaşarak yayılımı belgelemek. Bu adımlar, ileride bir patent itirazında veya hükümsüzlük davasında "kamuya açıklama tarihi" ve "erişilebilirlik" unsurlarının ispatını kolaylaştırır.

VIII. SONUÇ

Bu doküman, over yaşlanmasını yavaşlatarak kadın doğurganlık süresini uzatan ve menopozu geciktiren tüm özgün mekanizmaları (mTOR inhibisyonu, epigenetik reset, kök hücre, anti-aging ajanlar, gen düzenleme, nanopartikül bazlı hedefleme ve bunların kombinasyonlarını) kapsayan bir prior art oluşturur.

Özellikle, APROS-V9.5'teki epigenetik reset (OSKM) fazının overa uyarlanmış hali (F2 Over Epigenetik Reset) bu dokümanda ilk kez somut ve uygulanabilir şekilde tanımlanmıştır. Böylece, over yaşlanmasını geciktirmek için OSKM kullanımının önü açılmış (kamu malı olmuş) ve bu alanda patent alınması engellenmiştir.

Bu dokümanda tanımlanan yöntemlerden herhangi birini içeren patent başvuruları, bu dokümanın ilk yayın tarihi (13 Mayıs 2026) ve bu güncellenmiş sürümün yayın tarihi (21 Haziran 2026) itibarıyla yenilik kriterini karşılamaz ve buluş basamağı iddiaları aşikâr varyasyon nedeniyle geçersizdir.

> *Unutulmamalıdır ki; hiçbir hisse senedi bir insanın sağlığından, hiçbir kâr marjı bir ailenin huzurundan daha değerli değildir. Hastalar ve halk, kârdan üstündür.*

Muzaffer Enes Yünlü – Bağımsız araştırmacı

21 Haziran 2026